DEUTSCHES

ARCHIV FÜR KLINISCHE MEDICIN. 72, 415

1902

SONDERABDRUCK.

Emerson, Carcinom u. [illegible]

XIX.

Aus der medicinischen Klinik zu Basel.

Der Einfluss des Carcinoms auf die gastrischen Verdauungsvorgänge.

Von

Dr. med. **Charles P. Emerson,**

Assistant resident physician in charge of the clinical laboratory, Johns Hopkins Hospital, Instructor in medicine, John Hopkins University, Baltimore, U. S. A.

Seit van der Velden das Fehlen von freier Salzsäure im Mageninhalt bei Carcinom des Magens festgestellt hat, ist diese Erscheinung der Gegenstand zahlreicher Untersuchungen Seitens der klinischen Chemiker geworden. Eine Uebersicht über unsere Kenntniss von der Chemie des Mageninhalts bei dieser Krankheit zu geben, ist gegenwärtig unnöthig, denn die unten citirten neueren Arbeiten bieten alle in ausgezeichneter Weise die Literatur über diesen Gegenstand.

Zu den Untersuchungen über die im Folgenden berichtet wird, hat die Thatsache geführt, dass im carcinomatösen Magen bei einer oft recht hohen Acidität das sog. Salzsäuredeficit existirt. Es müssen also im carcinomatösen Magen solche Substanzen vorhanden sein, welche die Salzsäure binden (aber so dass die letztere bei der Titration gegen Lacmus ähnlich wie eine Säure reagirt), welche aber selbst gegen Lacmus nicht alkalisch reagiren, und die deshalb bei der gewöhnlichen Titration mit Lacmus oder auch Phenolphthalein nicht störend wirken. Diese basischen oder salzsäurebindenden Stoffe müssen sich also ganz anders verhalten als z. B. die anorganischen Basen, indem sie nicht wie diese letzteren ein neutral reagirendes, sondern ein stark sauer reagirendes Salz liefern.

Es ist von mehreren Stoffen nachgewiesen worden, dass sie diese Eigenschaft haben, unter anderem den verschiedenen Eiweisskörpern, und ihren nächsten Verdauungsproducten, dem Schleim des Speichels und des katarrhalischen Magens, den zweifachsauren Phos-

phaten, dem Peptotoxin, den Amidosäuren, den Pseudobasen von Hantzsch u. A.

Moritz (Deutsch. Arch. f. klin. Med., Bd. 44) hielt unter diesen die Albumingruppe für die bedeutendste, nachdem schon durch van der Velden, Cahn und v. Mering die salzsäurebindende Eigenschaft des Albumins nachgewiesen war. Er zeigte durch Entnahme von Probemahlzeiten in gegebenen Zwischenräumen, dass das Vorhandensein von freier Salzsäure nicht allein von der vorhandenen Menge dieser Säure abhängt, sondern vielmehr auch von der Menge der vorhandenen Proteide, und er fand die Säure in freiem Zustande, wenn das Verhältniss von Pepton zur Salzsäure in Procenten ungefähr 2,5—4,5 : 1 war. Bei Carcinom jedoch erklärte er das Deficit an Salzsäure als das Resultat der verminderten Ausscheidung dieser Säure, in Folge deren immer genug Pepton vorhanden sei, um die vorhandene Salzsäure zu binden.

Auf die Wichtigkeit der Amidosäuren und vielleicht auch der bis jetzt im Mageninhalt noch nicht nachgewiesenen Eiweissbasen, ist besonders von Salkowski (Virchow's Archiv Bd. 122) hingewiesen worden. Er verstand bei seinen Untersuchungen unter „freier" Salzsäure eine solche, die physiologisch functionsfähig ist, einerlei ob die Säure positiv oder negativ auf Günzburg's Probe reagirte.

In einem interessanten Aufsatz (Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 14) betont Klemperer die Bedeutung des Albumins und seiner Verdauungsproducte für die Bindung der Salzsäure. Er bespricht die Sachlage bei Carcinom des längeren und bezweifelt die Wichtigkeit der Salze organischer Säuren, der Laktate, Butyrate, Acetate u. A. für die Bindung der Salzsäure. Die Amidosäuren hält er dagegen für wichtig; den Hauptnachdruck legt er auf Basen, die durch Bacterien im Magen erzeugt werden. Diese Basen können dargestellt werden durch Concentration der Flüssigkeit, Entfernung aller Biuretreaction gebenden Körper, und dann durch Präcipitation der Basen mittels Phosphorwolframsäure oder Phosphormolybdänsäure. Bei Carcinom erklären jedoch die Bakterien nicht das Vorhandensein aller basischen Stoffe, da diese basischen Stoffe selbst in kurz vorher ausgewaschenen Mägen in genügender Menge angetroffen werden, um die Salzsäure zu binden. Daher hält er sie für Verdauungsproducte der albuminösen Secretion des ulcerirten carcinomatösen Tumors.

Da der Inhalt des carcinomatösen Magens oft alkalisch reagirt und im Falle von Ulcus ventriculi manchmal nur leicht sauer ist und da die in den carcinomatösen Magen eingeführte Salzsäure meist

alsbald gebunden wird, so entsteht die Frage: Wie können wir dieses Salzsäuredeficit bei Carcinom erklären, wie ist überhaupt die Salzsäurebindung beziehungsweise die sogenannte Anacidität des Magens zu deuten?

Folgende Erklärungen mögen in Frage kommen:

I. Die Nahrung kann salzsäurebindende Substanzen enthalten.

a) Fett. Dies ist unwahrscheinlich, da uns säurebindende Eigenschaften des Fetts nicht bekannt sind, und da die Zersetzungsproducte des Fetts selbst Säuren sind.

b) Kohlenhydrate. Auch dies ist nicht anzunehmen, ihre Zersetzungsproducte haben gleichfalls keine basischen Eigenschaften, vielmehr kennen wir unter ihren Zersetzungsproducten, die sich hin und wieder im Magen namentlich unter der Wirkung der Mikroorganismen bilden, nur solche saurer Art (Milchsäure, Essigsäure).

c) Albumin. Eiweiss kann Salzsäure binden, wie lange bekannt ist. Eine der besten neueren Besprechungen dieses Gegenstandes findet der Leser in dem Aufsatze von Spiro und Pemsel (Zeitschr. f. phys. Chem. Bd. 26.); ferner in den Arbeiten von Erb und Cohnheim (Zeitschrift für Biologie Band 43). Nicht nur Eiweiss bindet Salzsäure, sondern auch seine Zersetzungsproducte; dass bei peptischer Verdauung ausser den Albumosen und Peptonen auch noch viele Producte einer weitergehenden Spaltung gefunden wurde, geht aus den wichtigen Veröffentlichungen der Strassburger Schule hervor. Zunz (Zeitschr. f. phys. Chem. Bd. 28) zeigte, dass schon eine halbe Stunde nach Beginn der peptischen Verdauung verschiedener Albumine, eine überraschend grosse Menge Stickstoff in Körpern enthalten ist, die als Resultate eines Processes, der weitergeht als die Peptonbildung, anzusehen sind. Diese Körper können in beträchtlicher Menge vorhanden sein, noch ehe Pepton nachzuweisen ist. Am Ende der zweiten Stunde können sogar 61,14 % Stickstoff in solchen Körpern vorhanden sein. Der Aufgabe, die Natur dieser Körper zu bestimmen, hat sich Pfaundler (Zeitschr. f. phys. Chem. Bd. 30) unterzogen. Er kam zu dem Schlusse, es handle sich nicht um einfache Amidosäuren, sondern um Körper, welche eine Mittelstellung zwischen diesen und den Peptonen einnehmen. Lawrow und Langstein kommen zu dem Schlusse, dass bei langdauernder peptischer Verdauung krystallinische Spaltungsproducte auftreten (Leucin und Diamine). Im Lichte dieser Thatsachen muss die Möglichkeit solcher Processe, die ähnliche Producte tiefergreifender Eiweiss-

zersetzung im Magen unter gewissen Bedingungen ergeben, ins Auge gefasst werden. Unter diesen Producten kommen zuerst die Basen in Betracht, die aus jedem Eiweissstoff durch Säuren abgespalten werden können, dann die Amidosäuren.

d) Schliesslich kommen noch in Betracht die Bestandtheile der Asche aus der Nahrung, besonders die Alkalien und alkalischen Erden. Durch Versuche, welche auf der Basler Klinik von Herrn Dr. R. Stähelin angestellt worden sind, ist ermittelt worden, dass die Asche vieler gebräuchlicher Nahrungsmittel alkalisch reagirt, so die des Brots, der aus Reis, Gerste, Hafer bereiteten Suppen und Breie, der Milch; neutral oder sauer reagirt die Asche des Fleisches, des Gehirns und der Thymus. Durch künftige Arbeiten soll bestimmt werden, welche Rolle die Aschenbestandtheile der Nahrung in der Acidität des Magens spielen, d. i., ob sie einen wichtigen Factor bei der Bindung der Salzsäure darstellen.

II. Die säurebindenden Substanzen können vom Magen secernirt werden.

Dies kann bewiesen werden, indem man Salzsäure in den nüchternen Magen einführt, nach einer bestimmten Zeit entfernt und zusieht, ob sie neutralisirt ist oder nicht. Derartige Versuche sind von Herrn Dr. Rudolf Stähelin auf Herrn Prof. Müller's Veranlassung bei carcinomatösen Mägen gemacht worden. Es gelang ihm zu beweisen, dass in der That eine Secretion von Alkalien im Sinne von Mering's stattfinden kann.

Die folgenden von Dr. Stähelin gemachten Analysen sprechen in diesem Sinne.

Robert N., 53 Jahre alt, leidet an Pyloruscarcinom, das jedoch keine Stenose und keine Magenerweiterung zur Folge hatte. Patient wurde nach Abschluss unserer Untersuchungen auf die chirurgische Klinik verlegt. Bei der Operation stellte sich heraus, dass das Carcinom ulcerirt war. Patient starb einige Wochen nach der Gastroenterotomie.

30. Mai 1901. Probefrühstück. Der Magensaft reagirt alkalisch und zeigt ein Salzsäuredeficit von 46, d. h. es müssen auf 100 ccm Mageninhalt 46 ccm $^1/_{10}$ Normalsalzsäure zugesetzt werden bis die Phloroglucinvanillinreaction positiv ausfällt.

2. Juni. Probemahlzeit. Reaction alkalisch HCl-Deficit 42.

17. Juni. Der Magen wurde des Morgens im nüchternen Zustand ausgespült und erwies sich als leer. Patient erhielt hierauf 1,0 gr HCl in 400 ccm Wasser zum Trinken, also 0,25 HCl auf je 100 ccm Wasser. — Nach einer halben Stunde wurden 200 ccm einer leicht bräunlichen mit Schleimfetzchen vermengten Flüssigkeit ausgehebert; diese zeigte eine

Gesammtacidität von 36 ccm $^1/_{10}$ Normallauge	= 0,13	HCl für 100 ccm
Freie Salzsäure = 18 „ „ „	= 0,07	„ „ „
Gesammtchlor entsprechend	= 0,24	„ „ „
Chloride „	= 0,14	„ „ „
Freie und organisch gebundene Salzsäure	= 0,10	„ „ „
Trockensubstanz	= 0,72	gr „ „
Asche, von neutraler Reaction	= 0,23	„ „ „

Die ausgeheberte Flüssigkeit zeigt beim Kochen nur eine ganz geringe Trübung, nur ein geringes Kupferlösungsvermögen, aber deutliche Biuretreaction. Aus diesem Versuch ergibt sich also, dass von den 400 ccm der eingeführten Flüssigkeit nach einer halben Stunde noch mindestens die Hälfte im Magen vorhanden war, jedoch liess sich nachweisen, dass die darin enthaltene Salzsäure zu einem grossen Theil, nämlich zu etwa der Hälfte neutralisirt, in Alkalichlorid verwandelt worden war. Unter der Voraussetzung, dass es sich hierbei ausschliesslich um Alkalichlorid gehandelt habe, ergibt sich für 0,14 HCl 0,23 gr NaCl in 100 ccm Mageninhalt, was mit der thatsächlich gefundenen Aschemenge übereinstimmt. Es müssten dann 0,20 gr kohlensaures Natron in den Magen ausgeschieden worden sein.

Wenn man nicht annehmen will, dass in diesem Falle eine gewisse Menge von Salzsäure aus dem Magen ausgestossen und durch eine Secretion kochsalzhaltiger Flüssigkeit ersetzt worden ist, bleibt kaum eine andere Möglichkeit über als die, dass ein Theil der in diesen carcinomatösen Magen eingebrachten Salzsäure durch die Secretion eines alkalischen Saftes neutralisirt wurde.

Zu ähnlichen Schlussfolgerungen führen auch noch die folgenden, von Herrn Dr. R. Stähelin ausgeführten Untersuchungen: Bei einer Anzahl von Magenkranken wurde der nach einer Probemahlzeit gewonnene und filtrirte Mageninhalt zur Trockne eingeengt und vorsichtig zur Kohle verascht, die Kohle mit Wasser extrahirt und dieses wässerige Extract auf seine Reaction geprüft:

Bei einer Kranken mit Ulcus ventriculi, deren Mageninhalt freie Salzsäure enthielt, reagirte die Asche desselben neutral, ebenso bei einem Falle von Carcinom ventriculi, dessen Mageninhalt freie Salzsäure darbot. Bei mehreren anderen Patienten, die an Magenkrebs litten, und deren Mageninhalt keine freie Salzsäure, wohl aber ein Salzsäuredeficit aufwies, reagirte die Asche des Mageninhaltes stark alkalisch und zwar auch dann, wenn als Probemahlzeit ein Kalbshirn gegeben war, das selbst eine neutrale oder saure Asche liefert. Es lässt sich aus dieser Erfahrung der Schluss ziehen, dass in solchen Mageninhaltsproben die Menge der anorganischen Säuren geringer war als die der anorganischen Basen (es handelte sich bei der untersuchten Asche grösstentheils um Salze der Alkalien.) Dieser Befund kann entweder so erklärt werden, dass die Menge der im carcinomatösen Magen secernirten Salzsäure abnorm gering ist, und diese Annahme dürfte wohl auch zutreffend sein.

Da aber die Asche des Mageninhalts auch alkalisch getroffen wurde, nachdem eine „saure“ Mahlzeit gegeben worden war, so muss auch die zweite Möglichkeit ins Auge gefasst werden, dass nämlich von dem carcinomatösen Magen ein Secret geliefert wurde, das fixes Alkali enthielt.

Reissner (Verhandlungen des Congresses für innere Medicin 1901 und Zeitschr. für klinische Medicin, Bd. 40) dessen Studien zur Zeit der Ausarbeitung unserer Versuche noch nicht veröffentlicht waren, ist in Riegel's Laboratorium auf einem ganz andern Wege zu demselben Resultate gelangt, nämlich zu der Anschauung, dass im carcinomatösen Magen ein Theil der Salzsäure durch Alkalien zu Alkalichloriden neutralisirt werde. Diese Alkalien sollen nach Reissner von der ulcerirten Oberfläche der Krebsgeschwulst ausgeschieden werden. Wenn wir auch in der Lage sind, der Ansicht Reissner's von einer Secretion alkalischer, (und zwar fixes Alkali enthaltender) Flüssigkeit im carcinomatösen Magen vollkommen beizustimmen, so ergibt doch eine einfache Ueberlegung, dass damit das Problem des Salzsäuredeficits noch nicht geklärt ist: Wenn die Salzsäure allein oder hauptsächlich durch diese fixen Alkalien gebunden würde, so musste die Reaction des Mageninhaltes schwach sauer oder neutral sein, da die Salzsäure in ein neutrales Salz übergegangen wäre. Thatsächlich weist aber in typischen Fällen von Magencarcinom der Mageninhalt bei Titration mit Lacmus keine verminderte Totalacidität auf, im Gegentheil, man findet meist recht hohe Säurewerthe, so dass also das Salzsäuredeficit nicht allein durch Alkalisecretion beziehungsweise das Auftreten von Chlornatrium erklärt werden kann.

Es darf ferner nicht vergessen werden, dass im carcinomatösen Magen aller Wahrscheinlichkeit nach nicht so viel Salzsäure ausgeschieden wird, wie im normalen. Eine Entscheidung dieser strittigen Punkte ist durch folgendes Verfahren möglich: man gebe einem Carcinompatienten als Probemahlzeit möglichst eiweissfreie Reissuppe und prüfe dann, ob sich das Salzsäuredeficit findet oder nicht, da in dieser Nahrung weder Albumosen noch Basen noch Amidosäuren in wesentlicher Menge vorkommen. Solche Versuche sind von uns schon angestellt worden, und werden zur Zeit fortgesetzt.

III. Kann das Carcinom und der davon in den Mageninhalt übertretende Saft an sich das Salzsäuredeficit erklären?

Die Versuche zur Lösung dieses Problems können in der Weise angestellt werden, dass bei der Autopsie, besonders aber auch be

der Operation die Reaction der Tumoroberfläche geprüft wird. Das carcinomatöse Gewebe muss ferner verascht und die Reaction der Asche geprüft werden.

Die Versuche über Autolyse, welche Salkowski, Biondi, Jakoby, Friedrich Müller u. a. anstellten, haben gezeigt, dass bei diesem Vorgange basische Körper, besonders Amidosäuren und Basen entstehen. Petry (Zeitschr. f. phys. Chem. Bd. 27) hat gezeigt, dass carcinomatöses Gewebe eines Brustkrebses der Autolyse unterliegt. Die Hauptproducte dieses Processes sind — nach Petry — nicht Albumosen oder Peptone, sondern weiter abstehende, keine Biuretreaction mehr gebende Substanzen. Offenbar zeigt das normale Mammagewebe, wenn überhaupt so doch nur in sehr beschränktem Umfange dieselben Veränderungen wie das Mammacarcinom. Es handelt sich somit um eine, den malignen Geschwülsten eigenthümliche Steigerung einer auch in den normalen Geweben vorhandenen Eigenschaft.

Es liegt die Annahme nahe, dass auch im Magencarcinom ähnliche autolytische Vorgänge stattfinden. Sie dürften als die Wirkung eines Fermentes aufzufassen sein, das vielleicht von der Oberfläche des Carcinoms und zwar namentlich des ulcerirten Krebses in den Mageninhalt übertreten und dort ebenfalls eine Thätigkeit entfalten könnte. Wie wir aus den Untersuchungen der Hofmeister'schen Schule und durch diejenigen von Friedr. Müller wissen, treten bei den autolytischen Processen Körper mit basischen Eigenschaften auf. Hier ist zu bemerken, dass die Reaction des Lungenbreies bei der Autolyse des pneumonischen Exsudats stark sauer ist. Simon (Deutsch. Arch. f. kl. Med. Bd. 70) hat in unserem Laboratorium nachgewiesen, dass in diesem Falle wahrscheinlich Milchsäure entsteht. Weiterhin hat Vogel gleichfalls im Laboratorium der Basler Klinik den Nachweis geführt, dass Fleisch, wenn man es sich selber überlässt, sich verflüssigt, was ohne Zweifel als ein autolytischer Process im Sinne Salkowski's erklärt werden muss, und dass sich dabei Milchsäure bildet. Hedin (Zeitschr. f. phys. Chem. Bd. 32) hat den Nachweis geliefert, dass die Autodigestion der Milz ihr Optimum leistet, wenn die Reaction sauer ist. Wenn deshalb dem Mageninhalt ein autolytisches Ferment durch das Carcinom zugeführt würde, so würde die Action desselben wahrscheinlich durch die in der Regel dort vorhandene Acidität nicht gehindert werden.

Es ist auch nicht unmöglich, dass bei Carcinom des Magens

ein Theil der gewöhnlich angetroffenen Milchsäure auf autolytische Processe zurückzuführen ist. Richtig ist, dass Milchsäure gewöhnlich mit den langen Bacillen auftritt, die Oppler beschrieben hat. Er lieferte den Nachweis, dass diese Bacillen Milchsäure entwickeln können, so dass sie theilweise oder auch völlig die vorhandene Milchsäure erklären dürften.

Obige Erwägungen führten Prof. Müller zu der Vermuthung, dass beim Magencarcinom ein autolytisches Ferment im Mageninhalt, herstammend von dem carcinomatösen Gewebe vorhanden sein könne; und von diesem Gesichtspunkt aus wurden die folgenden Arbeiten begonnen. Der erste Theil dieser Versuche wurde von Herrn Dr. Rosenberger aus Würzburg ausgeführt, und ich freue mich, die Versuchsresultate Dr. Rosenberger's zusammen mit meinen eigenen veröffentlichen zu dürfen.

Der Einfluss von carcinomatösem Gewebe auf die Salzsäurebindung in künstlichen Verdauungsmischungen.

Versuch I. Grosses Lebercarcinom, ausgehend von einem Krebs der Gallenblase.

A. Zwei gleichmässige Mengen Fibrin (je 10 gr) wurden mit je 500 ccm Wasser, 2,5 gr Pepsin, 2 ccm Salzsäure (sp. Gw. 1.124), einigen ccm Chloroform und Toluol versetzt und kamen in den Brutschrank. Dem Inhalt des Kolben a wurde ein etwa nussgrosser Carcinomknoten zugesetzt, der sauber aus der Leber präparirt und zu einem Brei zerquetscht worden war. Zu dem Kolben b wurde kein Carcinomgewebe zugesetzt.

B. 10 gr Fibrin kamen mit 500 ccm Wasser und derselben Menge Carcinomgewebe und Toluol aber ohne Zusatz von Pepsin oder Salzsäure in den Brutschrank.

Bis zum übernächsten Tag waren die Fibrinportionen in den Kolben Aa und Ab verschwunden.

In Ab war freie Salzsäure nachweisbar.

In Aa betrug das HCl Deficit 6.

In B hatte sich kein Fibrin gelöst.

Aus diesem Versuche ergibt sich also, dass von zwei gleichmässig angesetzten Verdauungsgemischen in demjenigen die freie Salzsäure rascher verschwand und einem Salzsäuredeficit Platz machte, zu welchem Carcinomgewebe zugesetzt worden war. Man wird also annehmen müssen, dass die Anwesenheit des Carcinomgewebes eine erhöhte Salzsäurebindung verursacht hat. Aus diesem

Versuch ging jedoch nicht hervor, ob die vermehrte Salzsäurebindung nach Carcinomzusatz dadurch bedingt war, dass von dem Carcinomgewebe ein basenbildendes Ferment nach der Art der autolytischen Fermente ausgeschieden war, oder ob die in der zugesetzten Krebsmasse enthaltenen Eiweissstoffe, indem sie selbst der Pepsinverdauung unterlagen, eine gewisse Menge von Salzsäure gebunden hatten. Die Versuchsanordnung war also in dem Sinne zu ändern, dass zu zwei Kolben, welche die gleiche Menge von Fibrin, Salzsäure und Pepsin enthielten, auch gleiche Mengen von Carcinomgewebe zugesetzt wurden; in dem einen dieser Kolben war aber das Carcinomgewebe vor dem Zusatz durch Erhitzen auf 80 oder 100° so zu verändern, dass etwa darin enthaltene autolytische Fermente unwirksam gemacht würden.

Versuch II. Carcinoma hepatis metastaticum ausgehend von einem Mammacarcinom.

A. Hauptportion.

a) Eine abgewogene Menge sauber herauspräparirten und zerquetschten Carcinomgewebes mit 500 ccm Wasser, Chloroform und Toluol angesetzt und in den Brutschrank verbracht.

b) Eine gleiche Menge Carcinomgewebe mit 500 ccm Wasser auf 80° erhitzt und sonst wie bei a behandelt.

B. Nebenportion.

a) 5 gr Carcinomgewebe mit 20 gr Fibrin und mit künstlichem Magensaft (Pepsin und Salzsäure) in den Brutschrank verbracht.

b) 5 gr Carcinomgewebe auf 80° erhitzt, mit 10 gr Fibrin und künstlichem Magensaft in der gleichen Weise wie bei a behandelt.

Nachdem diese 4 Proben 14 Tage lang im Brutschrank aufbewahrt worden waren, ergab sich folgender Befund:

Hauptportion.

A a) Eine sehr trübe Flüssigkeit schwimmt gelbgrau über einem Bodensatz von feinem weissgrauen Pulver, das mit einigen dunkeln Brocken vermischt ist. Reaction ganz schwach alkalisch (0,1 ccm $\frac{n}{10}$ H_2SO_4 zur neutralen Reaction erforderlich).

A b) Eine sehr opake grünlich schillernde Flüssigkeit schwimmt über einer homogenen grauen krümlichen Masse. Beim Aufschütteln dünner Brei, aus dem sich rasch die Krümel zu Flocken confluirend

absetzen. Reaction alkalisch (0,1—0,2 ccm $\frac{n}{10}$ H_2SO_4 zur neutralen Reaction). Nach Filtriren und Ausschütteln des Toluols mit Aether,

Salzsäuredeficit
A a) 89 ccm
A b) 22 ccm

B. Das Fibrin hatte sich rasch gelöst, freie Salzsäure war schon nach 36 Stunden nicht mehr nachweisbar.

Nach 14 Tagen:
in B a) ein Salzsäuredeficit von 29 ccm
„ B b) „ „ „ 10 ccm

Aus diesem Versuche ergibt sich also, dass bei der Autolyse von Carcinomgewebe allein eine grössere Menge basischer, d. h. salzsäurebindender Producte auftreten, als ursprünglich in dem (gekochten) Carcinom vorhanden waren; dass ferner ein gewisser Zusatz von frischem Carcinomgewebe zu einem Verdauungsgemisch (Salzsäure-Pepsin-Fibrin) gleichfalls Veranlassung gibt zum Auftreten eines viel grösseren Salzsäuredeficits, als dies in der im Uebrigen gleichartig behandelten Portion mit erhitztem Carcinom nachzuweisen war.

Versuch III.

A a) 20 gr Carcinom	A b) 20 gr Carcinom auf 80 °C. erhitzt
40 gr Fibrin	40 gr Fibrin.
60 ccm HCl	60 ccm HCl
10 gr Pepsin	10 gr Pepsin
2000 ccm Wasser	2000 ccm Wasser
Toluol.	Toluol.

Die beiden Portionen in den Brutschrank gebracht. Die Menge der Salzsäure wurde so gross gewählt, damit kein Salzsäuredeficit auftreten sollte.

Nach 5 Tagen wurde in beiden Portionen noch freie Salzsäure nachgewiesen, ihre Menge wurde durch Titration gegen Phloroglucin-Vanillin bestimmt. Es fanden sich in

A a) 12,0 }
A b) 19,0 } freie normal HCl.

Also war in derjenigen Portion, wo das zugesetzte Carcinomgewebe vorher nicht gekocht, die in ihm supponirten Fermente also erhalten waren, eine kleinere Menge von freier Salzsäure vorhanden, ein grösserer Theil der Salzsäure demnach gebunden worden.

Versuch IV. Magencarcinom, das aber erst zwei Tage post mortem zur Verarbeitung kam, und bei warmer Witterung (Ende Juli) gelegen hatte, wobei es übelriechend geworden war.

B a)		B b) auf 100° C. erhitzt	
5,0	gr Carcinom	5,0	gr. Carcinom
10	gr Fibrin	10	gr Fibrin
2	ccm HCl	2	ccm HCl
2,5	gr Pepsin	2,5	gr Pepsin
500,0	H_2O	500,0	H_2O
Toluol		Toluol.	

Die beiden in den Brutschrank gebracht.

Nach 3 Tagen

B a) freie HCl 1,1
B b) „ „ 1,1.

Nach 5 Tagen

B a) freie HCl 1,0
B b) „ „ 0,9.

Hier hatte sich also kein Unterschied zwischen den beiden Portionen ergeben; man darf annehmen, dass durch beginnende Fäulniss jenes Agens zerstört worden war, das in den übrigen Ursachen eine stärkere Verdauungswirkung der mit frischem, nicht erhitztem Carcinom versetzten Portion ergeben hatte.

Aehnliche Versuche wurden nach Abschluss meiner eigenen Arbeiten im Laboratorium der Basler medicinischen Klinik in mannigfach modificirter Weise durch Herrn Dr. Falta fortgeführt, der später ausführlich darüber berichten wird. Hier sei nur erwähnt, dass diese Versuche den oben erwähnten Befund bestätigt haben, indem ein Zusatz frischen Carcinomgewebes zu einem künstlichen Verdauungsgemisch stets ein ganz erheblich grösseres Salzsäuredeficit zur Folge hat als der Zusatz einer ebenso grossen Menge gekochten Carcinomgewebes.

Aus den bisher erwähnten Versuchen ergibt sich also, dass nicht nur das Carcinomgewebe solche Körper enthält, die, wie andere Eiweisskörper, Salzsäure zu binden vermögen, sondern auch, dass ein Zusatz kleiner Mengen frischen Krebsgewebes zu einem künstlichen Verdauungsgemisch (Pepsin — Salzsäure — Fibrin) eine raschere, beziehungsweise vermehrte Bindung der Salzsäure zur Folge hatte. Da also in dem mit frischem Carcinomgewebe versetzten Verdauungsgemisch mehr Salzsäure gebunden wurde, als in derjenigen, sonst genau gleichen Portion, wo die gleiche Menge

Krebsgewebe vorher erhitzt worden war, so muss einmal angenommen werden, dass in der ersten Portion mehr basenartige, salzsäuregierige Verdauungsproducte auftraten, und zweitens liegt die Vermuthung nahe, dass der in dem frischen Krebsgewebe enthaltene wirksame Stoff fermentativer Art war, da er durch Erhitzen auf 80° oder 100° unwirksam wird.

Der Verdauungsvorgang im carcinomatösen Magen.

Auf Grund der vorerwähnten Untersuchungsresultate stellte mir Prof. Müller die Aufgabe, zu ermitteln, ob in dem durch Ausheberung gewonnenen Mageninhalt von Kranken mit Magenkrebs die quantitativen Verhältnisse der Verdauungsproducte eiweissartiger Substanzen einen characteristischen Unterschied zeigen gegenüber denen im gesunden und superaciden Magen; besonders war darauf zu prüfen, ob im Inhalt des carcinomatösen Magens eine grössere Menge von Producten einer über die Peptone weiterhinaus gehenden Spaltung (Basen, Aminosäuren etc.) auftreten, denen das Salzsäuredeficit zugeschrieben werden konnte.

Es darf daran erinnert werden, dass Zunz, Pfaundler, Lawrow, Langstein auch bei der peptischen Verdauung eine nicht geringe Menge von Stickstoff in der Form von Körpern einer solchen weitgehenden Spaltung nachgewiesen haben.

Sind solche Körper im normalen Mageninhalt nachweisbar? Sind sie bei Carcinom des Magens in grösserer oder geringerer Menge nachweisbar?

Die Arbeit, die hier zu verrichten ist, besteht in der dreifachen Aufgabe:

1. der Bestimmung der besten Methode;
2. dem Studium künstlicher Verdauungsmischungen;
3. der Prüfung des Mageninhalts in gesundem und krankem Zustande.

Methode. Dadurch, dass Bömer das Zinksulfat zum Zwecke der Trennung der verschiedenen Albumosen durch bruchweise Aussalzung einführte, sowie auch durch die Arbeit von Zunz (Zeitschr. f. ph. Chem. Bd. 27) wurde die vorliegende Aufgabe sehr erleichtert. Beim Gebrauche des Zinksulfats kann der Stickstoff als der Gradmesser des Verdauungsprocesses dienen. Bei Anwendung von Ammoniumsulfat würde das nicht möglich sein, denn selbst wenn dieses Salz vollständig von der auf ihren Stickstoffgehalt zu prüfenden Lösung entfernt werden könnte, ist doch völlig sicher,

dass ein Theil des Stickstoffes vom Eiweiss mit ausgewaschen werden würde.

Unter den Albumosen kamen für uns nur zwei Gruppen in Betracht: Die Protalbumosen, Fract. I von Zunz und die Deuteroalbumosen, die seine Fractionen II, IIa, III und IV umfassen.

Zu diesem Zwecke wurde der Gesammtstickstoffgehalt des klaren Filtrates der neutralisirten Verdauungsmischung bestimmt, und die Flüssigkeit dann in zwei Portionen getheilt. Zu der einen wurde eine gleiche Menge gesättigter Zinksulfatlösung, zur zweiten fein pulverisiertes Zinksulfat in Substanz bis zur Sättigung hinzugefügt. Zu jeder von beiden wurden 2 ccm Schwefelsäure (1 Theil conc. Schwefelsäure : 4 Theilen Wasser) auf je 100 ccm der ganzen Flüssigkeit gebracht. Diese Gemische wurden wenigstens 24 Stunden stehen gelassen, dann filtriert und der Stickstoff des Filtrats bestimmt. Auf diese Weise wurde die Menge des in der Form von Protalbumosen und den Gesammt-Albumosen entfernten Stickstoffs bestimmt. Die Differenz dieser Mengen stellt die Stickstoffmenge der Deuteroalbumosen dar. Bei der Anwendung dieser Methode ist folgendes zu beachten. Um die Deuteroalbumosen vollständig zu präcipitiren, muss die Flüssigkeit völlig gesättigt sein. Jedoch ist ein zu grosser Zinksulfatüberschuss zu vermeiden. Die Sättigung muss im warmen Raume geschehen, im Brutschrank oder auf der Dampfheizung. Dann lässt man sie im kalten Raume stehen, bis das Auftreten der grossen Zinksulfatkrystalle die völlig vollzogene Sättigung anzeigt. Sie muss bei derselben Temperatur filtrirt werden, oder wenigstens nicht bei einer solchen, die hoch genug ist, um die Sättigung unvollkommen zu machen.

Fernerhin liegt darin eine Fehlerquelle, wenn man mit einer Mischung arbeitet, welche eine grosse Menge Krystalle enthält. Dies vermeidet man dadurch, dass man die Sättigung auf mehrere Tage vertheilt, indem man das fein gepulverte Zinksulfat in kleinen Portionen zusetzt, und dann die vollzogene Sättigung durch Temperaturerniedrigung constatirt. Der Versuch ist gelungen, wenn sehr wenige grosse Krystalle am Glase hängen. Bei einer grossen Krystallzahl bieten sich mehrere Verfahren. Man kann entweder die Filtration bei einer Temperatur vornehmen, die hoch genug ist, um die Krystalle grösstentheils in flüssigem Zustande zu erhalten, oder man gibt so viel Wasser zu, bis alle Krystalle bis auf wenige in gelöstem Zustande bleiben. Von diesen Methoden ist jedoch keine so gut, als die der langsamen Sättigung bis gerade zur Passirung des Sättigungspunktes. Grosse Schwierigkeiten verursacht es oft,

ein klares Filtrat zu erhalten. Doch ist bei Anwendung von Doppelfiltern das Filtrat in der Regel schon von Anfang an klar. Im Falle von Trübung genügt wiederholtes Filtriren, oder man lässt das Glas an einem kühlen Orte stehen, bis das Präcipitat deutlich flockig geworden ist. Manchmal hat es sich bewährt, das Papier in gesättigtem Zinksulfat zu tränken und es vor dem Gebrauche trocknen zu lassen.

Das Filtrat muss wasserhell sein. Das Filtriren geschieht am besten unter einer Glasglocke; der Trichter ruht auf dem Halse der Flasche. Der Gebrauch der Saugpumpe ist nicht zu empfehlen. Ich habe wiederholt beobachtet, dass das Filtrat einer Flüssigkeit, welche anfänglich klar aber langsam filtrirte, plötzlich sich trübte, wenn die Saugpumpe angesetzt wurde.

In einigen Fällen ging der Anwendung von Zinksulfat ein anderes Verfahren voraus, das empfohlen werden kann, nämlich die von Hofmeister zur Eiweissentfernung aus dem Harn vorgeschlagene Methode. Zu der Originalflüssigkeit wird eine bestimmte Menge von essigsaurem Natron zugefügt. Dann fügt man 20 % Eisenchlorid tropfenweise hinzu, bis die Flüssigkeit eine ausgesprochene rothe Farbe hat. Die dabei nöthige Menge essigsauren Natrons hängt von der Menge des angewandten Eisenchlorids ab. Die Mischung wird dann genau neutralisirt. Beim Kochen bildet sich ein dunkelroter Niederschlag von basischem essigsaurem Eisen und Albumin, der sich schnell setzt. Die Flüssigkeit filtrirt schnell und klar, und das Filtrat soll eisen- und eiweissfrei sein. Bei manchen Verdauungsmischungen ist dies ein ausgezeichnetes Verfahren, aber ich habe gefunden, dass es in denjenigen Fällen, wo Casein vorhanden ist, nicht zu empfehlen ist. Im Filtrat wird dann der Stickstoff bestimmt, und die Albumosen werden durch Zinksulfat, wie oben dargestellt, ausgefällt.

Die Bestimmung der weiteren Verdauungsproducte war ein Problem, das eine lange Reihe von Versuchen nöthig machte. Schliesslich befolgte ich die einfachste Methode, indem ich Phosphorwolframsäure direct zu dem mit Zink gesättigten Filtrat der Deuteroalbumosenmischung zusetzte. Zwar lässt sich das Zink durch Natronlauge und die Schwefelsäure durch Baryt fast gänzlich entfernen, und nur ein kleiner Fehler ergibt sich daraus, dass die massenhaften Zinkoxyd- und Bariumsulfatniederschläge schwer vollkommen auszuwaschen sind. Aber bei diesem Verfahren resultiren schliesslich so grosse Flüssigkeitsmengen, also so verdünnte Lösungen, dass sie zu genauen quantitativen Bestimmungen wenig geeignet

sind. Daher wurde die Entfernung des Zinksulfats späterhin nicht mehr versucht, sondern die Phosphorwolframsäure direct zugesetzt. Versuche, statt der Phosphorwolframsäure Gerbsäure zu gebrauchen, ergaben keine befriedigenden Resultate.

Freilich ist Phosphorwolframsäure keineswegs ein ideales Reagens. Erstens ist es möglich, dass es nicht alles Pepton präcipitirt. (Neumeister, Zeitschr. f. Biol. Bd. 26.)

Dann fällt es eine grosse aber unbestimmte Zahl anderer Körper, Basen und besonders die Diamidokörper. Kutscher (Zeitschr. f. phys. Chem. Bd. 31) ist der Ansicht, dass man sich bei quantitativen Bestimmungen nicht auf die Phosphorwolframsäure verlassen kann, da sehr viel davon abhängt, wie weit die Lösung concentrirt ist, indem einige Diamidokörper im Ueberschuss der Phosphorwolframsäure löslich sind. Zu Gunsten dieses Reagens lässt sich vieles anführen: wir kennen die Fehler, die bei seinem Gebrauch eintreten, während die anderen Pepton präcipitirenden Reagentien noch nicht genug daraufhin untersucht worden sind, ob die dabei auftretenden Fehler gleichgross oder grösser sind. Wenn die Versuche einmal wie das andere Mal gleichmässig angestellt werden, ist die Phosphorwolframsäure-Methode sehr leistungsfähig. Simon (Zeitschr. f. phys. Chem. Bd. 33) fand, dass die Anwendung verschiedener Mengen von Phosphorwolframsäure die Ergebnisse nur wenig beeinflusste, obgleich allerdings bei der Kuhmilch die fraglichen Körper z. B. Amidosäuren nicht in Betracht kommen. Bei der Untersuchung des Mageninhaltes, wo dies der Fall ist, habe ich festgestellt, dass eine Verdoppelung der Phosphorwolframsäure einen Unterschied von 2 % in der niedergeschlagenen Stickstoffmenge bewirkte. Aber eine so grosse Schwankung sollte in den Proportionen des angewandten Reagens nicht vorkommen, und auch ein Unterschied von 2 % würde kaum meine Resultate ändern.

Die angewandte Lösung war 10 % PWo-Säure in 5 % Schwefelsäure. Wenn diese Lösung gemacht wird, tritt ein feiner Niederschlag ein, der durch Filtration nicht beseitigt werden kann. Man muss ihn sich setzen lassen und die Flüssigkeit dann abheben. Die gebrauchte Menge war immer gleich der Hälfte des Flüssigkeitsvolums. Sie genügt völlig, um zu verhüten, dass das Filtrat noch Biuretreaction gibt.

Die Mischung muss mehrere Stunden stehen, denn der Niederschlag bildet sich nur langsam. Zuerst setzt sich ein gelber Niederschlag ab, der auf dem Boden des Gefässes eine zähe Schicht

bildet. Dass diese nur zum kleinen Theil Pepton enthält, geht aus der Menge hervor, die nöthig ist, um eine gute Biuretreaction zu geben. Ein zweiter feiner weisser Niederschlag fällt langsamer aus und oft auch noch ein dritter. Es versteht sich von selbst, dass wir, im Interesse eines klaren Filtrats, die Mischung über Nacht stehen liessen. Da dieses Präcipitat von so unsicherer Zusammensetzung ist, wird künftighin von ihm als Phosphorwolframsäureniederschlag die Rede sein. Der Stickstoff im Filtrat stellt die Körper da, die weder durch Zinksulfat noch durch Phosphorwolframsäure gefällt werden.

Zwei weitere Punkte bedürfen der Erwähnung. Das Kjeldahlverfahren muss sehr sorgfältig gemacht werden, denn die Gesammtstickstoffmenge ist gering. Es empfiehlt sich $^1/_{10}$ Normallösungen zu nehmen und mehrere Controlversuche anzustellen. Als Indicator diente Lacmus.

Die Berechnungen wurden stets so angestellt, dass das Volumen des Reactionsgemisches vor dem Filtriren gemessen und der Berechnung zu Grunde gelegt wurde; das Volumen des Niederschlages kann dabei vernachlässigt werden. So wurde also z. B. das Filtrat der Zinksulfatfällung mit dem Phosphorwolframsäurereagens versetzt, das Volumen der Mischung gemessen, dann wurde vom Phosphorwolframsäureniederschlag abfiltrirt, der Niederschlag nicht ausgewaschen, im Filtrat wurde der Stickstoffgehalt bestimmt und dieser auf das gemessene Volumen berechnet. Der Fehler bei dieser Art der Berechnung ist sicher kleiner, als wenn man versucht, die massenhaften Niederschläge auszuwaschen, weil dabei leicht ein Theil der Niederschläge wieder in Lösung gehen kann. Das folgende Beispiel wird zeigen, wie die Berechnungen angestellt wurden:

Normale Person. Probemahlzeit: 22 gr Nutrose, 400 ccm Wasser. Ausgehebert nach einer Stunde: Gesammtmenge 152 ccm, Gesammtacidität 46 ccm. Filtrat (neutralisirt) 111 ccm. Originalvolumen 111 ccm — 15 = 96 ccm. N in 5 ccm = 0,0186 gr, also in 111 ccm 0,4134 gr N.

Protalbumosen: 22 ccm + 0,5 ccm zwanzigprocentiger H_2SO_4 + 22 ccm. $ZnSO_4$ (gesättigte Lösung). Die Mischung wurde 14 Stunden stehen gelassen. Menge der Mischung 43 ccm. Filtrat klar.

10 ccm des Filtrats enthielten 0,0070 gr N
∴ 43 „ der Mischung „ also 0,0301 „

$0{,}0301$ gr $\times \frac{111}{22}$ = Stickstoffmenge, die sich im Filtrat gefunden

hätte, wenn die ganze Originalquantität zur Verwendung gekommen wäre = 0,1517 gr. 0,4134 gr — 0,1517 gr = 0,2617 gr.

Also beträgt der Protalbumosenstickstoff: 0,2617 gr = 63,4 % des Gesammtstickstoffs.

Deuteroalbumosen. 68 ccm + 1,4 ccm zwanzigprocentiger H_2SO_4 mit gepulvertem Zinksulfat bis zur Sättigung versetzt. Mischung = 117. Filtrat klar.

N in 10 ccm des Filtrats = 0,0042 gr
∴ „ 117 „ „ = 0,04914 „

$0{,}04914 \text{ gr} \times \frac{111}{68} = 0{,}0801$ gr. Die Stickstoffmenge, die sich im Filtrat gefunden hätte, wenn die ganze Originalquantität zur Verwendung gekommen wäre = 0,0801 gr.

0,1517 gr — 0,0801 gr = 0,0716 gr. Die Stickstoffmenge der Deuteroalbumosen beträgt also 0,0716 gr = 17,3 % der Gesammtstickstoffmenge.

Phosphorwolframsäureniederschlag. Zu 52 ccm des Filtrats des Deuteroalbumosen-Präcipitats wurden zugefügt: 25 ccm PWo-Säure, die Mischung wurde 14 Stunden stehen gelassen. Menge der Mischung = 77 ccm. Filtrat klar.

10 ccm des Filtrats enthielten 0,00084 gr N
∴ 77 „ würden 0,006468 „ „ enthalten.

$0{,}006468 \times \frac{117}{52} \times \frac{111}{68} = 0{,}0237$ gr. Die Stickstoffmenge, die sich im Filtrat gefunden hätte, wenn die ganze Orginalquantität zur Verwendung gekommen wäre, beträgt also 0,0237 gr.

0,0801 gr — 0,0237 gr = 0,0564 gr = 13,6 % der Gesammtmenge. 0,0237 gr ÷ 0,4134 gr = 5,7 %.

Folglich waren in der Form von

Protalbumosen	63,4 %
Deuteroalbumosen	17,3 „
des PWo-Säure-Niederschlages	13,6 „
im Rest	5,7 „ des gesammten
	100 %

Stickstoffs enthalten.

Es stellte sich heraus, dass die zwei werthvollsten Zahlen die Summe der Albumosen = 80,7 % und die Summe der beiden anderen Procentsätze = 19,3 % waren. Die Bedeutung dieser Gruppirung wird sich ergeben, wenn wir die Tabellen über die Untersuchungen des Magensaftes betrachten werden. Diese beiden Gruppen, nämlich die Eiweissstoffe und Albumosen auf der einen Seite und die echten Peptone, sowie die weiteren Spaltungsproducte auf der anderen werden durch eine scharfe und leicht bestimmbare Linie begrenzt. — Zunz hat gezeigt, dass beim Fortschreiten der Verdauung die Phosphorwolframsäurefraction auf Kosten des Reststickstoffes wächst, so dass also Schwankungen zwischen diesen

beiden Gruppen nicht viel bedeuten werden; wohl aber wird ihre Summe in jedem Falle die Stickstoffmenge anzeigen, welche die Albumosengrenze überschritten hat.

Da die Phosphorwolframsäurefraction sowohl die echten Peptone als auch die Diaminosäuren oder Hexonbasen und ferner die Xanthinkörper, wohl auch manche Monoaminosäuren und vielleicht noch manche unbekannten Stoffe enthält, so ist die in dieser Gruppe enthaltene Stickstoffmenge weniger geeignet, einen klaren Blick in die quantitativen Verhältnisse der Verdauung zu gestatten. — Um der Einheit willen habe ich alle meine Versuche nach obiger Methode gemacht. In Zukunft wird es aber wohl zweckmässiger sein, die Originalflüssigkeit in drei Theile zu theilen. Der erste Theil wird mit gleichem Volum gesättigten Zinksulfats zu fällen, der zweite ganz damit zu sättigen sein, der dritte wird sofort mit PWo-Säure behandelt; auf diese Weise werden die Verzögerungen und die Fehler vermieden, die entstehen, wenn die PWo-Säure zu dem Filtrat nach Entfernung der Albumosen hinzugesetzt wird.

Gewiss werden die Flüssigkeitsmengen kleiner sein, aber ich bin sicher, dass gerade deswegen auch der Fehler geringer sein wird.

Versuche mit künstlichen Verdauungsmischungen.

Der quantitative Verlauf der Verdauung mit Pepsin ist von Zunz (Zeitschr. f. phys. Chem. Bd. 28) treffend bestimmt worden. Er findet bei der Verdauung von Serum-Albumin nach 2 Stunden in der Form von Albumosen 36.5 % der Gesammtstickstoffmenge; im Phosphorwolframpräcipitat 2,63 % und im Schlussfiltrat als Rest, d. h. nicht präcipitirt durch $ZnSO_4$ und PWo-Säure, 61.14 %. Nach 2 Tagen waren die Zahlen 8,89 %, 36,57 % und der Rest 54,54 %, und ganz ähnliche Zahlen fand er für Casein. Ich habe zum Theil diese Versuche mit Caseinpräparaten wiederholt, und kann, trotzdem ich Grübler's pepsinum purissimum anwandte, nicht finden, dass bei kurzdauernder Pepsinverdauung ähnlich grosse Mengen von Stickstoff die Albumosengrenze überschreiten. Nach meinen eigenen Untersuchungen fand sich im Phosphorwolframsäurepräcipitat sowie im Rest ein kleinerer Procentsatz des Gesammtstickstoffs als bei Zunz.

Jedoch wird dies das Thema einer späteren Veröffentlichung bilden. Hier kam es darauf an, zu sehen, ob carcinomatöses Gewebe, wenn es zur Verdauungsmischung hinzugefügt wird, irgendwie den Gang der peptischen Verdauung beeinflusst. Die unten be-

nutzten Mischungen sind die von Dr. Rosenberger präparirten, die er bei seinen HCl-Versuchen anwandte.

Versuch I.

A. Carcinomatöses Gewebe, fein zerkleinert, + 500 ccm Wasser + Toluol.

B. Gleiche Menge Carcinom, 10 Minuten lang auf 80° erhitzt + 500 ccm Wasser + Toluol.

Diese wurden 3 Wochen lang im Brutschrank unter gleicher Temperatur gehalten.

		A.	B.
	N-menge in 100 ccm	0,2352 gr	0,1260 gr
Stickstoff-Procentsatz	entfernt durch Sättigung mit $ZnSO_4$	19 %	21 %
	präcipitirt durch PWo-Säure	10,9 %	9 %
	Rest	70,1 %	70 %

Diese Zahlen sind sehr instructiv. Das Verhältniss in Procenten ist beinahe dasselbe, zum Beweise, dass qualitativ gleiche Processe in beiden stattgefunden haben, aber es zeigte sich, dass bei A fast die doppelte Menge Stickstoff zur Lösung gebracht worden ist, so dass also der Verdauungsprocess fast den doppelten Umfang hatte. Wir hatten gehofft zu finden, dass keine Producte einer Verdauung in B nachzuweisen waren. Die Erklärung dafür, dass doch solche thatsächlich vorhanden waren, ist darin mit zu suchen, dass vielleicht schon intra vitam und dann auch nach dem Tode bis zu dem Erhitzen gewisse Verdauungsprocesse in dem carcinomatösen Gewebe ablaufen konnten; vielleicht geschah auch das Erhitzen nicht genügend lang und auf einen genügend hohen Grad, um das ganze Ferment zu ertödten. In jedem Falle ist das Stattfinden eines Verdauungsvorgangs erwiesen.

Man könnte vielleicht einwerfen, dass durch die Erhitzung des Gewebes gewisse Substanzen zur Coagulation gebracht worden wären, die bei a gelöst blieben; aber dies dürfte kaum von Belang sein. Denn die Producte einer über die Albumosenstufe weiter hinausgehenden Verdauung machen in diesem Versuch ungefähr 80 % des gesammten in Lösung gegangenen Stickstoffs aus, und diese Stoffe werden durch Erhitzen nicht gefällt. Folglich hätten, wenn stickstoffhaltige Körper durch das Erhitzen entfernt worden wären, in b der Stickstoffprocentsatz in PWo-Niederschlag und im Rest steigen müssen.

Versuch II.

A. 10 gr Fibrin im künstlichen Magensaft (d. h. Wasser 250 ccm, Pepsin (Witte) 1,25 ccm, HCl (Sp. gr. 1,124) 1 ccm + 5 gr Carcinomgewebe, + Toluol.

B. Die gleiche Menge Fibrin und Magensaft, aber diesmal + 5 gr Carcinom, das auf 80 ° C zehn Minuten lang erhitzt worden war, + Toluol.

Jedes ca. zwei Wochen im Brutschrank und eine Woche bei Zimmertemperatur.

		A	B
	N-Menge in 100 ccm	0,2464 gr	0,2324 gr
Stickstoff-Prozentsatz	nach Hofmeister's Methode ausgefällt	8,6 %	14 %
	entfernt durch Sättigung mit Zinksulfat	8,7	16,7
	präcipitirt durch PWo-Säure	59,8	56,1
	Rest	22,9	13,2
		100,0	100,0

In diesem Versuch ist die Menge des in Lösung gegangenen Stickstoffs beinahe gleich, mit kleiner Differenz zu Gunsten von A. Aber in den quantitativen Verhältnissen besteht ein deutlicher Unterschied. In der Mischung, die unerhitztes Carcinom enthielt, hat 82,7 % des Stickstoffs die Grenzlinie zwischen Albumosen und weiteren Producten überschritten, wogegen bei B, wo das Carcinom vorher erhitzt war, nur 69,3 % diese Linie kreuzten. Beide Portionen enthielten gleiche Pepsinmengen, aber es kann kein Zweifel bestehen, dass die Anwesenheit des unerhitzten Carcinoms die weitergehende Verdauung begünstigte. Der Einwand, dass die Erhitzung des Carcinoms die Schuld trug, dass diese Eiweissmenge weniger leicht verdaut wurde, fällt hier fort, weil ein Überschuss von Fibrin da war.

Versuch III.

A. Bei diesem Versuche wurde eine Portion frischen Carcinomes dem künstlichen Magensaft zugefügt (Pepsin + HCl + H_2O wie oben) + Toluol.

B. Dieselbe Mischung wie in A, das Carcinomgewebe auf 80 ° C 10 Minuten lang erhitzt, + Toluol.

Beide Mischungen wurden im Brutschrank zwei Wochen lang aufbewahrt.

		A	B
	N-Menge in 100 ccm	0,2268 gr	0,1456 gr
Stickstoff-Procentsatz	entfernt durch Sättigung mit $ZnSO_4$	15,1 %	26,5 %
	präcipitirt durch PWo-Säure	51,2	45,3
	Rest	33,7	28,2
		100,0	100,0

In diesem Falle wurden in der Portion B nur sehr viel kleinere Mengen von Stickstoff in Lösung gebracht als in der Portion A. Die Portion A enthält ferner um 11,4 % mehr Stickstoff in der Form von Verdauungsproducten, die über die Albumosengrenze hinausgehen, somit sind also diese letzteren sowohl absolut als auch relativ bei A entschieden vermehrt.

Die Schlussfolgerungen aus diesen drei Versuchen ergeben sich von selbst. Jede Mischung mit unerhitztem Carcinomgewebe zeigt eine weiter fortgeschrittene Verdauung, als eine solche mit erhitztem Krebsgewebe. Daher mag es gerechtfertigt erscheinen, dass wir das Vorhandensein eines Ferments, das in die Mischung durch das unerhitzte Gewebe eingeführt wurde, annehmen.

Bemerkt sei noch, dass die Mischungen vor dem Eintreten von Bakterien sorgfältig geschützt worden sind.

Analyse des Mageninhalts in gesundem und krankem Zustande.

Die oben dargestellte Methode einer quantitativen Analyse des Mageninhalts ist von mir in ziemlich vielen Krankheitsfällen angewandt worden. Die Ergebnisse variirten zuerst. Allmählich aber wurden die Fehlerquellen entdeckt und vermieden. Die unten gegebenen Analysen sind diejenigen, für deren richtige Ausführung ich einstehen kann. Solche Analysen, über deren Zuverlässigkeit mir Zweifel auftauchten, habe ich nicht mit aufgeführt.

Zuerst wurden alle möglichen Proben von Mageninhalt, die zu diagnostischen und therapeutischen Zwecken ausgehebert worden waren, wie sie der Zufall bot, der Analyse unterworfen; aber die Resultate sind werthlos, wenn man nicht die eingenommene Nahrung kennt, da viele Nahrungsmittel und Getränke stickstoffhaltige Körper enthalten, die weder mit Zinksulfat noch mit PWo-Säure präcipitirt werden können. Diese Thatsache wird durch Folgendes illustrirt:

C., 30 Jahre alt, Neurasthenie.	I. 11. Oct. 1901. Leichtes Frühstück mit Kaffee, ausgehoben nach $2^1/_2$ h.	II. 12. Oct. 1901. Leichtes Frühstück mit Kaffee, ausgehoben nach $2^1/_2$ h.	III. 14. Oct. 1901. Leichtes Frühstück mit Kaffee, ausgehoben nach 3 h.	IV. 17. Oct. 1901. Leichtes Frühstück, kein Kaffee, ausgehoben nach $2^1/_2$ h.
N-Menge in 100 ccm	0,1269 gr	0,1120 gr	0,2570 gr	0,1872 gr
Stickstoffprocentsatz: Entfernt durch Sättigung mit $ZnSO_4$	30,1 %	33,6 %	49 %	50 %
Stickstoffprocentsatz: Präcipitirt durch PWo-Säure	42	38,4	26	39
Stickstoffprocentsatz: Rest	27,9	28	25	11
	100	100	100	100

Die Untersuchung des Kaffees ergab gerade Stickstoff genug, im PWo Filtrat, um diesen Unterschied zu erklären. Es ist unnöthig zu bemerken, dass späterhin keine Mahlzeiten, die Kaffee enthielten, herangezogen wurden. Die Zeitdauer für den Verbleib der Nahrung im Magen muss ferner bei allen Versuchen die gleiche sein, ebenso die Zeit, die auf das Filtriren verwandt wird, und schliesslich die Temperatur des Zimmers, in dem man filtrirt.

Tabelle A umfasst normale und sicher carcinomfreie Fälle.

Unter Probefrühstück verstehen wir die Mahlzeit von Ewald bestehend aus Brot und Wasser, unter Probemahlzeit die von Riegel, unter Hospitalfrühstück eine Mahlzeit bestehend aus Fleisch und Brot ohne Kaffee.

Die anf der Tabelle gegebene Accidität ist die nach einem Ewald'schen Frühstück auftretende. Da aber die nach derselben vorhandene Acidität mit der nach anderen Mahlzeiten vorhandenen nicht verglichen werden darf, so wird die letztere, wo sie gegeben wird, in Klammern aufgeführt.

Die Stickstoffmenge in 100 ccm der ausgehobenen Flüssigkeit ist von Wichtigkeit, da sie eine Vorstellung gibt von der Verdauungsmenge, wenn sie mit der Menge der ausgehobenen Flüssigkeit verglichen wird. Das Hofmeister'sche Verfahren wurde selten angewendet. Wenn genug Flüssigkeit erhältlich war, wurden die Protalbumosen untersucht. Bei kleineren Mengen wurden alle Albumosen zusammen auf einmal durch Sättigung mit Zinksulfat bestimmt.

Deutlich sichtbar ist, dass der niedrigste Procentsatz von gelöstem Stickstoff in denjenigen Proben von Mageninhalt beobachtet

wurde, wo Superacidität bestand. Die vier ersten Fälle darf man als normal ansehen. Der Fall Sm. ist ein solcher von Neurasthenie mit niedriger Acidität; trotzdem wies sein Mageninhalt den meisten Stickstoff auf.

Tabelle A. Normal und krank (ausser Carcinom).

Name	Diagnose	Probeversuch	Gesammtacidität	Freie HCl	Menge des filtrirten Mageninhalts	Stickstoffmenge auf 100 ccm in gr	A %N präcipitirt durch Fe_2Cl_6	B %N der Protalbumosen	C %N der Deuteroalbumosen	A + B + C	D %N präcipitirt durch PWo-Säure	E %-Rest	D + E
Ha	Normal	Probefrühstück	62	21	95	0,2408	8,4	—	30,4	38,8	42,3	18,9	61,2
Ex	Subacidität	Nutrose 15 gr	(46)	0	111	0,2719	—	63,0	17,2	80,2	14,1	5,7	19,8
Co	Normal	Spitalfrühstück	—	—	124	0,1887	—	—	50,0	50,0	39,0	11,0	50,0
Kl	Ulcus ventriculi	Probemahlzeit	(44)	(10)	126	0,2856	9,4	—	33,4	42,8	40,9	16,3	57,2
Ki	Superacidität	Probefrühstück	—	—	75	0,1036	—	—	30,8	30,8	49,0	30,2	69,2
Mi	"	"	71	—	84	0,1370	—	—	47,0	47,0	31,8	21,2	53,0
Ko	"	"	93	83	320,0	0,0560	—	—	30,7	30,7	31	37,3	68,3
Sm	Achylia nervosa	Nutrose 15 gr	(4)	0	70	0,4228	—	56,9	34,8	91,7	3,4	4,8	8,3
									Durchschnitt	51,5	31,4	16,9	48,5

Indem wir diese Fälle zusammenfassen, finden wir, dass im Durchschnitt 50 % des in Lösung befindlichen Stickstoffs die Albumosenlinie überschritten haben und in Peptonen oder späteren Verdauungsproducten vorhanden waren. Von den letzteren waren durchschnittlich 16,9 % in Körpern enthalten, die von PWo-Säure nicht präcipitirt werden, also im sogenannten Rest.

Diese durchschnittlichen Procentsätze sagen natürlich sehr wenig, denn um eine Vergleichung anstellen zu können, sollte in allen Fällen die gleiche Probemahlzeit benutzt werden. Der hohe Albumosenprocentsatz bei Nutrose muss besonders beachtet werden und wird weiter unten zu Gunsten der Verwendung von Caseinpräparaten zu Probemahlzeiten angezogen werden.

Tabelle B enthält die Analysen des Mageninhalts bei Carcinom. Ein einziger Blick zeigt den Unterschied. Hier ist durchschnittlich bloss 27,5 % N in den Albumosen enthalten und

72,5 % haben die Albumosenlinie überschritten; 27,6 % sind durch PWo-Säure nicht fällbar. Es ergibt sich daraus, dass gerade wie bei künstlichen Verdauungsmischungen die Anwesenheit von Carcinom auf die Verdauung einen Einfluss hat, so dass viel mehr Stickstoff die Grenze überschreitet, die die Albumosen von den weiteren Producten scheidet.

Tabelle B. Carcinom.

Name	Probeversuch	Gesammtacidität	Freie HCl	HCl-Deficit	Menge des filtrirten Magensaftes in ccm	Stickstoffmenge auf 100 ccm in gr	A % N entfernt durch Fe_2Cl_6	B % Stickstoff der Protalbumosen	C % Stickstoff der Deuteroalbumosen	A + B + C	D % Stickstoff präcipitirt durch PWo-Säure	E %-N in Rest	D + E	
Br I	Probemahlzeit	(75)	0	(35)	500+	0,4660	3,6	—	19,3	22,9	63,6	13,5	77,1	
Br II	Brot und Suppe entfernt in 1 h	(73)	0	(30)	578+	0,1930	18,7	2,7	19,4	30,8	41,5	27,7	69,2	
Br III	Probefrühstück	35	+	—	49	0,0850	—	—	2,6	2,6	73,3	24,1	97,4	Patient bede… tend besse… nach wiede… holter Mage… spülung.
Br IV	„	40	+	—	183	0,2140	6,1	—	51,0	57,1	17,0	25,9	42,9	
Kä	„	61	0	68	207	0,2184	19,1	—	5,1	24,2	39,8	36,0	75,8	
Go	„	8,5	0	—	100	0,1851	—	—	—	—	—	36,0	—	
Br	„	33	0	—	49	0,2256	—	—	—	—	—	31,0	—	
						Durchschnitt				27,5	47,0	27,6	72,4	
Muthmaassliches Carcinom Fi	Nutrose 15 gr	(2,5)	0	—	66	0,0980	—	18,0	19,6	37,6	35,0	27,4	62,4	

Der Fall Fi. wurde angeführt, obgleich es sich hier nur um die Wahrscheinlichkeitsdiagnose eines Carcinoms handelte. Der Mann, 62 Jahr alt, ist im hiesigen Hospital mehrere Mal verpflegt worden, zweimal mit Diabetes mellitus, einmal zum Zwecke einer Operation auf Epithelioma der Lippe. Die Glykosuria ist verschwunden, wahrscheinlich in Folge seines geschwächten Allgemeinzustandes. Er hat mehrere Jahre Schmerzen in der Magengrube gehabt; diese

Schmerzen nahmen langsam an Stärke zu. Appetit gering, kein Erbrechen. Magenauswaschung zeigt sehr verminderte Motilität, da die Speisereste früherer Mahlzeiten längere Zeit zurückblieben. Das Ewald'sche Probefrühstück zeigt Folgendes:

Gesammtmenge, ausgehebert 90 ccm.
Gesammtacidität 2,5 „
keine freie HCl
eine Spur Milchsäure.

Mikroskopisch: einige Ketten grosser Bacillen, deren Aussehen an die Milchsäurebacillen (Oppler) erinnerte. Sollte dieser Fall sich später als malign herausstellen, so wird er einen Beweis bilden zu Gunsten dieser Analyse bei der Diagnose von Magenkrebs, ehe der Tumor fühlbar ist.

Der Fall steht in interessantem Gegensatz zu Sm. auf Tabelle A. Zwei Fälle mit gleich niedriger Acidität, im Falle Sm.'s jedoch ohne Verdacht von Krebs und eine Verdauung, die den Stickstoff grossenteils in den Albumosen belässt, bei Fi. mit recht weit fortgeschrittener Verdauung. Demnach kann die Anacidität allein die Differenz zwischen den Vorgängen im normalen und carcinomatösen Magen nicht erklären.

Es ist in der letzten Zeit wiederholt von basischen Substanzen die Rede gewesen, die sich im carcinomatösen Mageninhalt vorfinden sollen. Ueber ihre Natur und über die Art ihrer Entstehung ist jedoch nichts Sicheres bekannt. Es ist sehr unwahrscheinlich, dass sie nach Art eines Transsudates oder eines entzündlichen Exsudates aus dem Blute stammen. Man könnte eher daran denken, dass sie ein Secret der Carcinomzellen darstellen, allein auch diese Anschauung hat wenig für sich, denn aus unseren Verdauungsversuchen mit Carcinomgewebe ergibt sich, dass die Bildung solcher basischer Substanzen unter dem Einfluss des Krebsgewebes auch nach dem Tode noch fortgesetzt wird; es ist kaum anzunehmen, dass eine active, secernirende Thätigkeit von überlebenden Zellen noch längere Zeit ausgeübt wird. Es ist viel eher anzunehmen, dass diese basischen Stoffe das Product einer Fermentwirkung darstellen, wobei das Ferment von dem Krebsgewebe geliefert wird, und nach Art der auch sonst bekannten autolytischen Fermente wirkt. Wir glauben für diese letztere Möglichkeit einige Beweise beigebracht zu haben; und zwar möchten wir aus unseren Versuchen folgende Schlüsse ziehen:

Im Carcinomgewebe ist ein Ferment vorhanden,

das sowohl im Brutschrank wie auch im menschlichen Magen Eiweiss verdauen und zwar grossentheils in solche Producte umwandeln kann, welche über die Albumosenstufe weiter hinausgehen. Dieses Ferment ist auch bei Anwesenheit von Salzsäure wirksam.

Es ist möglich, dass ein Theil des von diesem Ferment verdauten Materials aus dem Carcinomgewebe und der Flüssigkeit, die dieses enthält, herstammt. Analysen in dieser Richtung werden zur Zeit angestellt. Zwei derselben folgen hier, sie betreffen den Fall Br. auf obiger Carcinomtabelle.

Br. V. Carcinoma ventriculi. Nüchtern. 81 ccm ausgehoben, enthält 0,2259 gr N in 100 ccm.

Stickstoff Procentsatz	entfernt durch Sättigung mit $ZnSO_4$	23,7 %
	präcipitirt durch PWo-säure	53,6 %
	Rest	22,7 %
		100,0 %

Derselbe VI. Nüchtern. 95 ccm ausgehoben, enthält 0,2198 gr N per 100 ccm.

Stickstoff Procentsatz	entfernt durch Sättigung mit $ZnSO_4$	31,4 %
	präcipitirt durch PWo-säure	48,4 %
	Rest	20,2 %
		100,0 %

Zum Schlusse möchte ich noch die Nothwendigkeit peinlich genauer Gleichmässigkeit in den Methoden sowohl bei Verabreichung als bei Analyse der Probemahlzeiten betonen.

Erstlich muss die Mahlzeit immer die gleiche Zusammensetzung haben. Es ist klar, dass die Verdauungsproducte einer Mahlzeit, die Fleisch enthält, schwerlich mit einer aus Brot bestehenden verglichen werden dürfen. Auf Herrn Prof. Müller's Vorschlag hin habe ich Nutrose, Kaseïnnatrium, als beste Substanz, in Anwendung gebracht. Dies ist allerdings kein reines Kaseïn, allein, was zur Zeit als Kaseïn auf dem Markte ist, kann auch nicht als reines Kaseïn bezeichnet werden. Es ist leicht erhältlich, billig und mit einem Genussmittel versetzt, leicht zu nehmen. Nicht der kleinste Vorzug desselben ist ferner, dass es so leicht aus dem Magen ausgehoben werden kann, da die Klumpen wegen ihrer Kleinheit die Röhre nie verstopfen. Am meisten aber spricht zu seinen Gunsten, dass es langsamer als Brot, Fleisch etc. verdaut wird, so dass mehr Stickstoff auf den Anfangsstufen der Verdauung zu finden ist, und

dass sich die Stufen des Processes: Protalbumose, Deuteroalbumose, PWo-säurepräcipitat und Stickstoffrest deutlicher zeigen, wie aus einer Vergleichung der Analysen E und Sm von Tabelle A mit Fi von Tabelle B hervorgeht. Wir setzen zur Zeit diese Arbeiten unter Anwendung von Nutrose fort, mit besonderer Berücksichtigung des Einflusses der verschiedenen therapeutischen Maassnahmen auf den Fortschritt der Verdauung bei verschiedenen Krankheiten. Besonderes Augenmerk soll darauf gerichtet werden, ob die oben beschriebenen Erscheinungen bei Carcinom vielleicht ein brauchbares Frühsymptom dieser Krankheit darbieten.

Es erübrigt mir noch, Herrn Prof. Müller dafür zu danken, dass er mir dieses Thema zur Bearbeitung überwiesen und mir während meines Aufenthaltes an der Basler Klinik seine freundschaftliche Förderung hat zu Theil werden lassen. Dank schulde ich auch meinem hochverehrten Chef Herrn Prof. Osler, in dessen Klinik diese Arbeit fortgesetzt und fertiggestellt wurde.
